·论著·

血清 ACE 和 sIL-2R 与男女性 II 期肺结节病患者肺功能指标相关性的差异研究

王殊琪[1]，马俊[2]，吴韵琳[3]，陈凤芳[4]，陈娴秋[5]，杨文兰[6]，李秋红[5]，黄劲[1*]，冯永红[1，2*]

1.561113 贵州省贵阳市，贵州医科大学公共卫生与健康学院
2.200433 上海市，同济大学附属上海市肺科医院上海市结核病重点实验室
3.315010 浙江省宁波市，宁波大学第一附属医院医院感染控制科
4.561000 贵州省安顺市西秀区疾病预防控制中心
5.200433 上海市，同济大学附属上海市肺科医院
6.200433 上海市，同济大学附属上海市肺科医院肺功能科
*通信作者：冯永红，教授；E-mail：feng_yonghong@tongji.edu.cn
黄劲；E-mail：xinyuehx@163.com

【摘要】 **背景** 血清血管紧张素转换酶（sACE）和可溶性白细胞介素 -2 受体（sIL-2R）是结节病诊断和预后判断的重要生物标志物，但二者与结节病肺损伤和肺功能相关性有无性别差异尚不明确。**目的** 探讨未经治疗的男女性 II 期结节病患者 sACE 和 sIL-2R 水平与肺损伤范围、肺功能指标相关性的差异。**方法** 回顾性分析 2010-2022 年于上海市肺科医院新诊断的 119 例男性和 196 例女性 II 期结节病患者的临床资料。根据首次入院检测的 sACE 活性将患者分为 3 组。由专业医师评估浸润肺野数及肺门、纵隔淋巴结肿大的情况。分析 sACE 与 sIL-2R 水平与肺部浸润范围、肺功能检测（PFTs）和动脉血气指标之间的相关性，并对男性和女性患者结果进行比较。**结果** sACE 活性增加与肺部浸润范围增加、淋巴结肿大、二氧化碳分压（$PaCO_2$）下降相关。在 sACE 低于正常值范围的患者中，男性患者主动脉下淋巴结肿大的比例高于女性患者。相关性分析中，sACE 活性和 sIL-2R 水平在男、女性中均与肺部浸润范围成正相关。但是，肺功能指标分析中，sACE 活性主要与男性患者肺功能指标第 1 秒用力呼气量占预计值的百分比（FEV_1% pred）、一氧化碳的弥散程度占预计值的百分比（D_{LCO}% pred）、肺总量占预计值的百分比（TLC% pred）、30 秒用力呼气量占预计值的百分比（FEV_1×30% pred）、50% 肺活量时的最大呼气流量占预计值的百分比（MEF 50% pred）呈负相关，sIL-2R 主要与女性患者最大呼气峰流速占预计值的百分比（PEF% pred）、MEF50% pred 呈负相关。**结论** 未经治疗的男性和女性 II 期结节病患者可能存在疾病进展的差异。男性患者的 sACE 和女性患者的 sIL-2R 是肺功能下降的性别特异性生物标志物。

【关键词】 肺肿瘤；结节病；血清血管紧张素转换酶；可溶性白细胞介素 -2 受体；肺门、纵隔淋巴结肿大；肺功能检查；性别差异

【中图分类号】 R 734.2 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0036

Differences in the Correlation of Serum ACE and sIL-2R with Pulmonary Function Parameters in Male and Female Patients with Newly Diagnosed Stage Ⅱ Sarcoidosis

WANG Shuqi[1]，*MA Jun*[2]，*WU Yunling*[3]，*CHEN Fengfang*[4]，*CHEN Xianqiu*[5]，*YANG Wenlan*[6]，*LI Qiuhong*[5]，*HUANG Jin*[1*]，*FENG Yonghong*[1，2*]
1.School of Public Health and Wellness，Guizhou Medical University，Guiyang 561113，China
2.Shanghai Key Laboratory of Tuberculosis，Shanghai Pulmonary Hospital，Tongji University，Shanghai 200433，China
3.Hospital-Acquired Infection Control Department，the First Affiliated Hospital of Ningbo University，Ningbo 315010，China

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81971558）
引用本文：王殊琪，马俊，吴韵琳，等. 血清 ACE 和 sIL-2R 与男女性 II 期肺结节病患者肺功能指标相关性的差异研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0036.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
WANG S Q，MA J，WU Y L，et al. Differences in the correlation of serum ACE and sIL-2R with pulmonary function parameters in male and female patients with newly diagnosed stage Ⅱ sarcoidosis［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］



4.Disease Prevention and Control Center of Xixiu District, Anshun 561000, China
5.Department of Respiratory Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, School of Medicine, Shanghai 200433, China
6.Department of Pulmonary Function Test, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China
*Corresponding authors: FENG Yonghong, Professor; E-mail: feng_yonghong@tongji.edu.cn
HUANG Jin; E-mail: xinyuehx@163.com

【Abstract】 **Background** Serum angiotensin-converting enzyme (sACE) and Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) are important biomarkers for the diagnosis and prognosis of sarcoidosis, but whether there are gender differences in their correlation with lung lesions and lung function is unclear. **Objective** To investigate the differences in the correlation of sACE and sIL-2R levels with the extent of lung injury and lung function indices in untreated male and female patients with stage II sarcoidosis. **Methods** 119 male and 196 female patients with newly diagnosed stage II sarcoidosis at Shanghai Pulmonary Hospital from 2010 to 2022 were included in this retrospective study. Patients were divided into three groups according to sACE activity at the first registration. The number of infiltration fields in the lung and the specific hilar and mediastinal lymphadenopathy were evaluated by specialists. The correlation between sACE and sIL-2R levels and the extent of lung infiltration, pulmonary function tests (PFTs), and arterial blood gas indices were analyzed, and the results were compared between male and female patients. **Results** Increasing sACE activity is associated with increasing fields of lung lesions with more lymphadenopathy with declined partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$). In cases with sACE lower than the normal range, male patients had a higher ratio of enlargement of lymph nodes at station 5 (Subaortic), than female patients. While sACE and sIL-2R positively correlate with fields of lung lesions in both female and male patients. However, sACE is mostly associated with PFTs indices (FEV_1% pred, DLCO% pred, TLC% pred, $FEV_1 \times 30$% pred, MEF 50% pred) in males; while sIL-2R is negatively correlated with PFTs indices (PEF% pred and MEF50% pred) in females. **Conclusion** Differential disease progress may exist in male and female stage II sarcoidosis patients without treatment. For males, sACE is a sex-specific biomarker for lung function decline; whereas for females it is sIL-2R.

【Key words】 Lung neoplasms; Sarcoidosis; Serum angiotensin-converting enzyme; Soluble interleukin-2 receptor; Hilar and mediastinal lymphadenopathy; Pulmonary function tests; Sex disparity

结节病是一种病因不明的肉芽肿性疾病，以肺部典型的免疫性肉芽肿为特征。其他器官，如皮肤、眼睛和心脏，也会受到影响[1]。根据高分辨率计算机断层摄影术（high-resolution computed tomography，HRCT）影像特点，结节病可分为5期[2]，其中II期[3]患者表现为双侧肺门淋巴结肿大伴肺内浸润影；该阶段30%~70%的患者存在进展风险[4]，是结节病病程的重要转折点和治疗干预的关键点，适宜的治疗可以改善患者5年预后[5]。因此，探讨精准预测II期肺结节病患者病情严重程度和进展风险的生物标志物研究极为重要。

血清标志物因标本采集简单、创伤小、费用低，在疾病预测和预后转归评估中具有重要价值。目前已发现血清血管紧张素转换酶（serum angiotensin-converting enzyme，sACE）可辅助诊断并预测疾病活动状态，在最佳截断值值为68 U/mL时，特异度为76%[6]。据报道，结节病全身受累患者的sACE高于单纯胸内结节病患者[7]；sACE活性与疾病活动密切相关[8]。

另外，可溶性白细胞介素-2受体（soluble interleukin-2 receptor，sIL-2R）[9]是反应人体免疫T淋巴细胞活化的指标，其升高可见于感染、肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病，当结节病累及胸部以外的脏器如皮肤、脾脏等时，sIL-2R水平也异常升高。结节病诊断时患者的sIL-2R水平也可能是预测结节病自发性缓解或慢性病程进展的有效标志物[10]。

以往的研究表明，性别与结节病的发病、临床表现和疾病进展密切相关[11]，女性患者的结节病诊断年龄普遍晚于男性，且更易出现眼部炎症和皮肤损伤，男性更容易出现肺部症状及严重的限制性肺疾病[12]，迄今鲜少见有关肺结节病严重程度和肺功能相关的性别特异性标志物的报道。尽管已有循证医学证据肯定sACE和sIL-2R在结节病诊断和病程进展预测中的价值，但其与男、女性结节病患者病情严重程度的相关性有无差异目前尚未明确。本研究旨在比较sACE和sIL-2R与II期结节病患者肺浸润范围和肺功能相关指标严重程度相关性的性别差异，以期为II期结节病精准治疗和更好的疾病管理提供证据支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2010—2022年在同济大学附属上海市肺科医院确诊为结节病的住院患者（经组织病理学、HRCT或

临床症状证实为结节病），诊断依据遵循美国胸科学会、欧洲呼吸学会及世界结节病和其他肉芽肿性疾病协会（ATS/ERS/WASOG）标准[13]，由两名结节病专家根据 Scadding 准则对患者诊断时的 HRCT 进行独立评估及分期[2]；仅纳入 II 期结节病患者。

排除标准：（1）患者有既往治疗史（曾接受泼尼松龙 / 类固醇治疗，sACE 活性降低）；（2）诊断时无 sACE 活性测定和 HRCT 记录；（3）首次入院 sACE 检测前接受抗结核治疗和预防性抗结核治疗；（4）患有其他改变 sACE 活性的疾病：① sACE 活性升高——甲状腺功能亢进、肝硬化，② sACE 活性降低——甲状腺功能减退症、囊性纤维化。

最终纳入 315 例 II 期结节病患者为研究对象，其中男 119 例（37.8%），女 196 例（62.2%），中位年龄为 51.0（44.0，58.0）岁，见图 1，患者均未服用 sACE 抑制剂。本研究经同济大学附属上海市肺科医院伦理委员会审批（K24-109Y），研究对象均签署书面知情同意书。

1.2 研究方法

根据患者首次入院时 sACE 活性（参考范围：18~70 U/L）分组：sACE 低于参考范围下限组（≤ 17 U/L，*n*=35，L-sACE 组），sACE 在参考范围组（18~70 U/L，*n*=176，N-sACE 组），sACE 高于参考范围上限组（≥ 71 U/L，*n*=104，H-sACE 组）。

收集患者完整的初次住院基本人口学特征信息（性别、诊断年龄、BMI、吸烟史等）；临床症状（咳嗽、咳痰、发热、体质量减轻等）；合并症（高血压、糖尿病）；临床指标：各项血液检测指标 sACE、sIL-2R 等，肺功能血气指标二氧化碳分压（$PaCO_2$）；③ MasterScreenDiffusion 肺功能检查仪（德国 ErichJaeger 公司）检测肺功能：第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比（FEV_1%pred）、用力肺活量占预计值百分比（FVC% pred）、第 1 秒用力呼气容积 ×30 占预计值的百分比（FEV_1×30% pred）、肺总量占预计值的百分比（TLC% pred）、肺一氧化碳弥散量占预计值的百分比（D_{LCO}% pred）、一秒率占预计值的百分比（FEV_1/FVC% pred）、呼气峰流速占预计值的百分比（PEF% pred）、用力呼出 50% 肺活量时瞬间流量占预计值的百分比（MEF50% pred）、最大自主通气占预计值的百分比（MVV% pred）；④合并症：高血压、糖尿病等。根据 HRCT 检查结果将肺野分为 6 个区（左、右肺分别为低、中、高区）[14]，由 2 名结节病专家对患者浸润肺野以及肺门、纵隔淋巴结肿大位点进行评估。

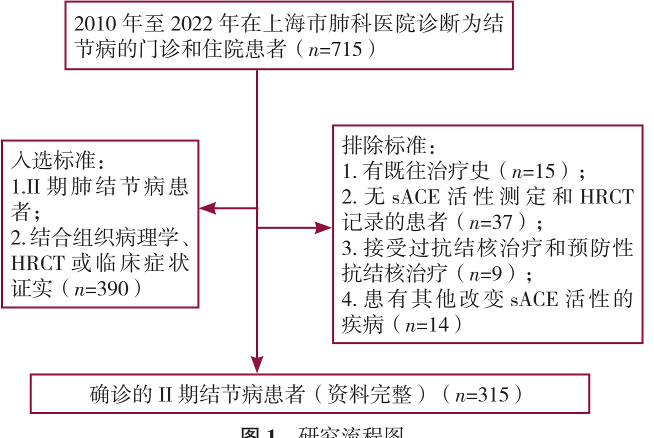


图 1 研究流程图
Figure 1 Study flowchart

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析，GraphPad Prism 10 绘制图表。计量资料不符合正态分布以 *M*（P_{25}，P_{75}）表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 或 Mann-Whitney U 秩和检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法，bonferroni 用于事后比较；采用 Spearman 秩相关分析探讨 sACE、sIL-2R 与 PFTs 等其他实验室指标的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 II 期肺结节患者在不同 sACE 活性水平中的临床症状特征

在 315 例 II 期结节病患者中，最常见的临床症状为咳嗽 199 例（63.1%）、其次是咳痰 103 例（32.6%）和呼吸困难 59 例（18.7%）。

3 组患者咳嗽、体质量下降发生率及 BMI 比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。其中，N-sACE 组、H-sACE 组咳嗽发生率均高于 L-sACE 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；H-sACE 组 BMI 较 N-sACE 组低，H-sACE 组体重下降发生率较 N-sACE 组高，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。总体上，男性患者的平均诊断年龄［46.0（36.0，53.0）岁］低于女性［54.0（48.0，60.0）岁］，差异有统计学意义（$P=0.037$），在 N-sACE 和 H-sACE 组，男性患者诊断年龄较女性患者低，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

2.2 总体及男女性 II 期肺结节患者在不同 sACE 活性水平中浸润肺野数和肺门、纵隔淋巴结肿大的比较

sACE 活性的增加与更广泛的肺部浸润密切相关，3 组间肺野浸润范围比较，差异有统计学意义（$P<0.001$）。其中，H-sACE 组肺野浸润范围较 L-sACE 组更广，差异有统计学意义（$P=0.027$）；H-sACE 组肺野浸润范围较 N-sACE 组更广，差异有统计学意义（$P<0.001$）；在男性患者中，3 组间肺野浸润范围比较，差异有统计学意义（$P=0.046$），但两两比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；在女性患者中，3 组间肺野浸润范围比较，差异有统计学意义（$P=0.003$），其中 H-sACE 组



表 1　不同 sACE 活性水平 II 期结节病患者的特征

Table 1　Characteristics of the studied stage II sarcoidosis patients with different sACE activities

组别	例数	症状－入院［M（P_{25}，P_{75}），月］	年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	BMI［M（P_{25}，P_{75}），kg/m^2］	体质量下降［例（%）］
所有患者	315	2.0（1.0，6.0）	51.0（44.0，58.0）	24.3（22.4，26.1）	6.0（19/314）
L-sACE	35	2.0（1.0，5.5）	51.0（44.0，57.0）	24.4（23.2，26.1）	2.9（1/35）
N-sACE	176	2.0（1.0，6.0）	51.0（44.0，58.0）	24.7（22.9，26.4）	2.3（4/176）
H-SACE	104	2.0（1.0，5.0）	52.0（43.3，58.8）	23.7（21.9，25.6）[c]	13.5（14/104）[c]
H（χ^2）值		0.106	0.093	8.641	–
P 值		0.948	0.954[a]	0.013[a]	0.001
男性患者	119	2.0（1.0，6.0）	46.0（36.0，53.0）	24.6（23.3，26.6）	5.0（6/119）
L-sACE	22	2.5（0.9，7.5）	50.0（41.8，55.5）	24.2（22.3，25.6）	0.0（0/22）
N-sACE	61	2.0（1.0，9.0）	44.0（33.5，53.0）	25.2（23.8，27.0）	1.6（1/61）
H-SACE	36	3.0（1.0，6.0）	46.0（36.0，51.8）	24.5（22.3，26.4）	13.9（5/36）[c]
H（χ^2）值		0.178	2.286	3.934	—
P 值		0.915	0.319[a]	0.140[a]	0.027
女性患者	196	2.0（1.0，6.0）	54.0（48.0，60.0）[d]	24.0（22.2，25.9）	6.6（13/196）[d]
L-sACE	13	2.0（1.0，4.0）	51.0（46.5，58.5）	25.6（23.4，28.8）	7.7（1/13）
N-sACE	115	2.0（1.0，6.0）	53.0（48.0，60.0）[d]	24.6（22.4，26.1）	2.6（3/115）[d]
H-SACE	68	2.0（1.0，4.5）	54.0（48.3，66.0）[d]	23.5（21.5，25.1）[bc]	13.2（9/68）[cd]
H（χ^2）值		0.283	0.305[a]	10.100[a]	—
P 值		0.868	0.859	0.007	0.019

组别	吸烟［例（%）］	咳嗽［例（%）］	咳痰［例（%）］	高血压［例（%）］	糖尿病［例（%）］
所有患者	55（17.5）	199（63.2）	103（32.7）	54（17.1）	19（6.0）
L-sACE	8（22.9）	14（40.0）	6（17.1）	7（20.0）	3（8.6）
N-sACE	29（16.5）	111（63.1）[b]	60（34.1）	31（17.6）	11（6.3）
H-SACE	18（17.3）	74（71.2）[b]	37（35.6）	16（15.4）	5（4.8）
H（χ^2）值	0.827	10.927	4.395	0.455	0.903
P 值	0.661	0.004	0.111	0.797	0.655
男性患者	52（43.7）	67（56.3）	34（28.6）	14（11.8）	7（5.9）
L-sACE	8（36.4）	8（36.4）	4（18.2）	4（18.2）	1（4.6）
N-sACE	27（44.3）	36（59.0）	16（26.2）	6（9.8）	5（8.2）
H-SACE	17（47.2）	23（63.9）	14（38.9）	4（11.1）	1（2.8）
H（χ^2）值	0.671[b]	4.580	3.205	—	1.057
P 值	0.715	0.101	0.201	0.560	0.676
女性患者	3（1.5）[d]	132（67.3）[d]	69（35.2）	40（20.4）[d]	12（6.1）
L-sACE	0[d]	6（46.2）	2（15.4）	3（23.1）	2（15.4）
N-sACE	2（1.7）[d]	75（65.2）	44（38.3）	25（21.7）[d]	6（5.2）
H-SACE	1（1.5）[d]	51（75.0）	23（33.8）	12（17.6）	4（5.9）
H（χ^2）值	—	—	—	—	2.350
P 值	1.000	0.096	0.265	0.774	0.316

注：[a] 表示 H 值；—表示采用 Fisher's 确切概率法；[b] 表示与 L-sACE 组相比 P<0.05，[c] 表示与 N-sACE 组相比 P<0.05，[d] 表示与男性患者相比 P<0.05。

肺野浸润范围较 N-sACE 组更广，差异有统计学意义（P=0.003）。男性和女性患者肺部浸润情况比较，差异无统计学意义（P>0.05），见图 2A。

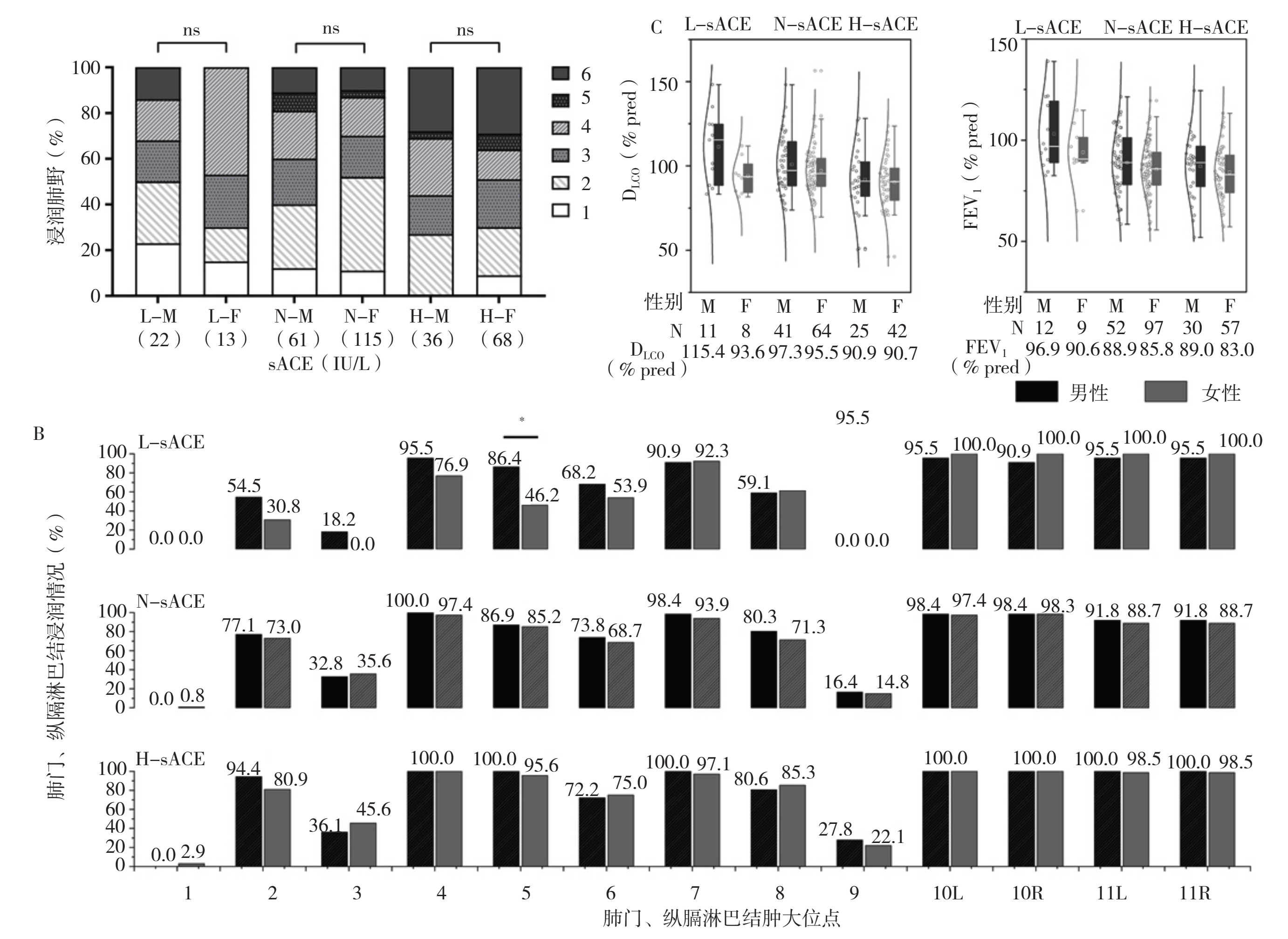
随着 sACE 活性的增加，3 组患者在气管旁上（2）、血管前和气管后（3）、气管旁下（4）、主动脉下（5）、食管旁（心窝以下）（8）、肺韧带（9）、肺叶间淋巴结（11L/R）肿大比例增加，差异有统计学意义（P<0.05）。其中 N-sACE 组、H-sACE 组均较 L-sACE 组在气管旁上（2）、血管前和气管后（3）、气管旁下（4）、肺韧带淋巴结（9）肿大比例增加，差异有统计学意义（P<0.05）；N-sACE 组较 L-sACE 组、H-sACE 组较 N-sACE 组主动脉下淋巴结（5）肿大比例增加，差异

有统计学意义（*P*<0.05）；H-sACE 组较 L-sACE 组食管旁（心窝以下）淋巴结（8）肿大比例增加，差异有统计学意义（*P*<0.05）；H-sACE 组较 N-sACE 组肺叶间淋巴结（11L/R）肿大比例增加，差异有统计学意义（*P*<0.05）。绝大部分结节病患者出现了双侧肺门（10）和肺叶间（11）淋巴结肿大。

在男性患者中，随着 sACE 活性的增加，气管旁上（2）、主动脉下（5）、肺韧带淋巴结（9）肿大比例增加，差异有统计学意义（*P*<0.05）。其中，H-sACE组较L-sACE组在气管旁上（2）和肺韧带淋巴结（9）肿大比例增加，差异有统计学意义（*P*<0.05）；3 组间主动脉下淋巴结（5）比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）。

在女性患者中，随着 sACE 活性的增加，气管旁上（2）、血管前和气管后（3）、气管旁下（4）、主动脉下（5）、食管旁（心窝以下）（8）、肺叶间淋巴结（11L/R）肿大比例增加，差异有统计学意义（*P*<0.05）。其中，N-sACE 组、H-sACE 组均较 L-sACE 组在气管旁上（2）、血管前和气管后（3）、气管旁下（4）、主动脉下淋巴结（5）肿大比例增加，差异有统计学意义（*P*<0.05）；3 组间食管旁（心窝以下）淋巴结（8）比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；H-sACE 组较 N-sACE 组在肺叶间淋巴结（11L/R）肿大比例增加，差异有统计学意义（*P*<0.05）。

在 L-sACE 组中，男性患者在主动脉下（5）淋巴结肿大的比例高于女性患者，差异有统计学意义（*P*=0.031）。此外，男性 L-sACE 患者在气管旁上（2）、血管前和气管后（3）、气管旁下（4）、主动脉旁（升）（6）淋巴结浸润的比例与女性患者比较，差异无统计学意义



注：A 图为男性和女性患者 1~6 个肺野浸润的百分比。L-M、L-F，sACE 低于正常范围的男性、女性患者；N-M、N-F：sACE 在正常范围内的男性、女性患者；H-M、H-F，sACE 高于正常范围的男性、女性患者。B 图为肺门、纵隔淋巴结：1 锁骨上、2 气管旁上、3 血管前和气管后、4 气管旁下、5 主动脉下、6 副主动脉（升主动脉）、7 心尖下、8 食管旁（心窝以下）、9 肺韧带、10 肺门、11 叶间淋巴结。R/L：左右侧淋巴结；* 表示 *P*<0.05，M 为男性，F 为女性。C 图为不同 sACE 活性 II 期结节病患者肺功能的变化。

图 2 总体及男女性 II 期肺结节患者在不同 sACE 活性水平中浸润肺野数和肺门、纵隔淋巴结肿大的比较

Figure 2 Comparison of the number of infiltrating lung fields and hilar and mediastinal lymph node enlargement in different sACE activity levels in overall and male and female patients with stage II lung nodules



（P>0.05）。

2.3 不同 sACE 活性水平与 II 期肺结节患者肺外受累情况

3 组肝脏、肾脏累积情况比较，差异无统计学意义（P<0.05）；3 组神经、骨、心脏、脾、皮肤、眼睛等肺外受累比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 2。肺外受累（包括神经、骨、心脏、肝、肾、脾、皮肤、眼睛）与 sIL-2R 水平的异常升高无显著关联（P>0.05）。在所有患者中，65.1% 无肺外受累，24.4% 为单个器官受累，10.5% 为 2~4 个器官受累。总体来看，肺外受累与 sIL-2R 水平及 sACE 活性升高之间不存在相关性。

2.4 II 期结节病患者 sACE 活性和 sIL-2R 水平与浸润肺野数及肺功能和动脉血气指标的相关性比较

Spearman 相关性分析表明，男性和女性患者的 sACE 活性及 sIL-2R 水平均与肺部浸润的严重程度呈正相关，sACE 活性与男性患者肺部浸润的严重程度呈中度正相关（r_s=0.308，P=0.001），与女性患者肺部浸润的严重程度呈弱正相关（r_s=0.218，P=0. 002），sIL-2R 与男性患者（r_s=0.225，P=0.048）和女性患者（r_s=0.257，P=0.002）的肺部浸润的严重程度均呈弱正相关，见图 3。sACE 与 sIL-2R 在男性患者（r_s=0.570，P<0.001）和女性患者（r_s=0.444，P<0.001）间均呈中度正相关。

sACE 与 $PaCO_2$ 在男性患者中呈中度负相关（r_s=-0.330，P=0.000），在女性患者（r_s=-0.231，P=0.000）中呈弱负相关。sACE 与男性患者的 FEV_1%pred、D_{LCO}%pred、TLC%pred、$FEV_1 \times 30$%pred、MEF50%pred 呈弱负相关，而与女性患者的肺功能指标无显著相关性。相反，sIL-2R 与女性患者的 PEF%pred、MEF50%pred 呈弱负相关，而与男性患者的所有肺功能指标均无显著相关性，见图 5。当相关系数限制在 0.2 以上（r_s>0.2，P<0.05）时，sACE 与男性 PFTs 和 sIL-2R 与女性 PFTs 的性别特异性关联变得更加明显。

3 讨论

性别不仅影响结节病患者的发病年龄、还显著影响临床表现和预后。男性患者通常较早被诊断出结节病，而女性则更易出现皮肤受累，并且死亡率更高[15]。然而，目前尚无针对结节病的性别特异性生物标志物的报道。本研究旨在通过分析 sACE 和 sIL-2R 与 II 期结节病患者肺浸润范围和肺功能严重程度的性别差异，探讨这些标志物在预测病情进展中的潜在价值，以期为 II 期结节病的精准治疗和疾病管理提供科学依据。

3.1 sACE 活性与结节病严重程度及性别差异

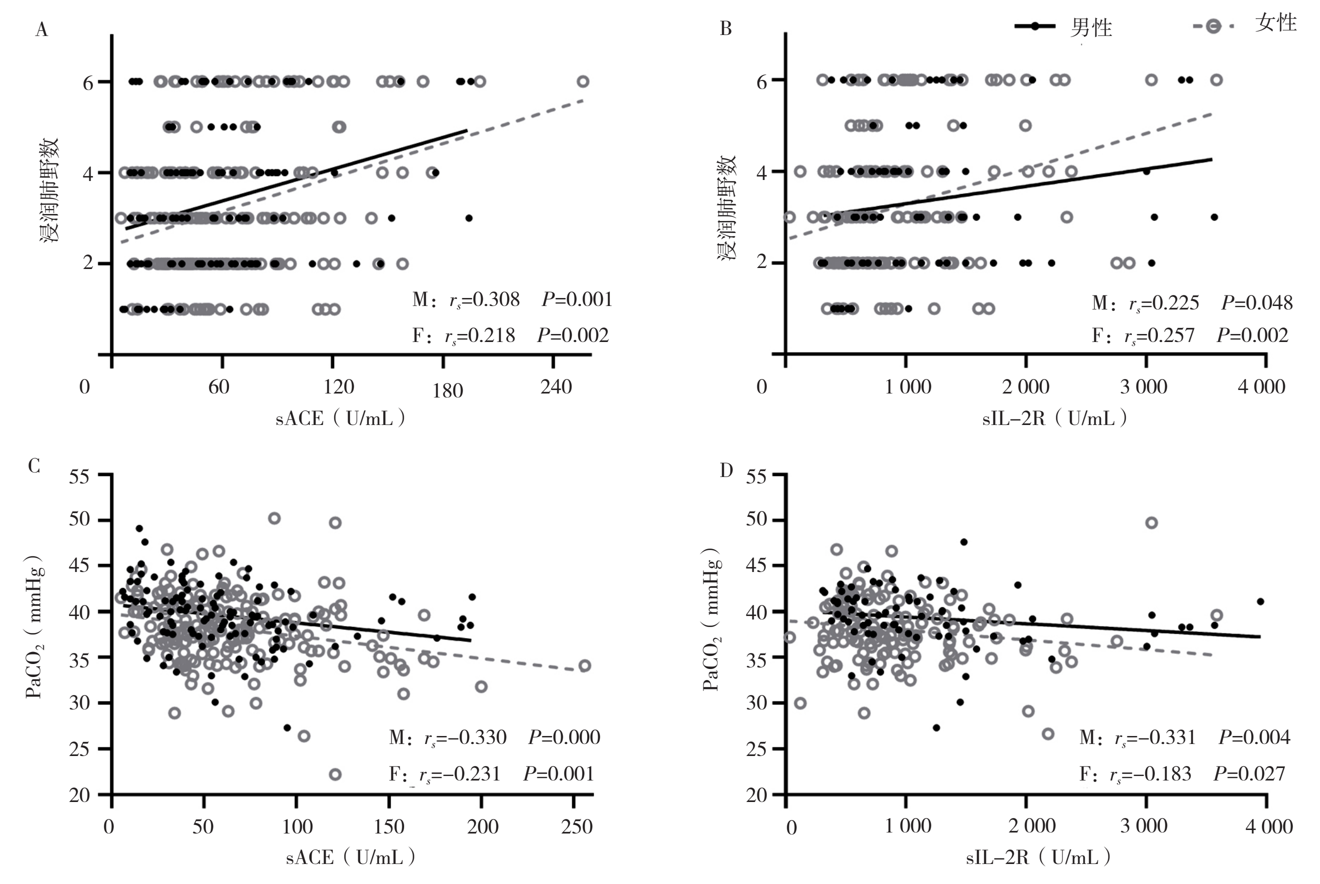
本研究结果显示，sACE 活性增加与肺部浸润范围增加、肺门纵隔淋巴结肿大比例增加、$PaCO_2$ 下降、肺功能下降显著相关，提示 sACE 活性是反映结节病病情严重程度的重要指标。这与以往研究结果一致，未经治疗的结节病患者中有 75% 的患者 sACE 活性升高[16]，原因可能是 sACE 由活化的肺泡巨噬细胞分泌，促进其转化为上皮样细胞并融合为多核巨细胞，参与肺结节病

表 2 男女性不同 sACE 活性水平 II 期结节病患者的肺外受累情况［例（%）］

Table 2 Extrapulmonary involvement in stage II sarcoidosis patients with different sACE activity levels in males and females

组别	例数	神经	骨骼	心脏	肝脏	肾脏	脾脏	皮肤	眼睛
所有患者	315	8（2.5）	21（6.7）	23（7.3）	50（15.9）	25（7.9）	7（2.2）	11（3.5）	4（1.3）
L-sACE	35	3（8.6）	3（8.6）	3（8.6）	6（17.1）	7（20.0）	1（2.9）	2（5.7）	0
N-sACE	176	4（2.3）	11（6.3）	15（8.5）	36（20.5）	11（6.3）[a]	4（2.3）	6（3.4）	1（0.6）
H-SACE	104	1（1.0）	7（6.7）	5（4.8）	8（7.7）[b]	7（6.7）[a]	2（1.9）	3（2.9）	3（2.9）
χ^2 值		—	—	—	8.021	—	—	—	—
P 值		0.074	0.847	0.462	0.018	0.034	1.000	0.678	0.247
男性患者	119	4（3.4）	4（3.4）	6（5.0）	20（16.8）	10（8.4）	1（0.8）	3（2.5）	1（0.8）
L-sACE	22	3（13.6）	1（4.5）	2（9.1）	3（13.6）	2（9.1）	0	1（4.5）	0
N-sACE	61	0[a]	1（1.6）	3（4.9）	13（21.3）	4（6.6）	1（1.6）	1（1.6）	1（1.6）
H-SACE	36	1（2.8）	2（5.6）	1（2.8）	4（11.1）	4（11.1）	0	1（2.8）	0
χ^2 值		—	—	—	—	—	—	—	—
P 值		0.008	0.509	0.642	0.412	0.677	1.000	0.759	1.000
女性患者	196	4（2.0）	17（8.7）	17（8.7）	30（15.3）	15（7.7）	6（3.1）	8（4.1）	3（1.5）
L-sACE	13	0	2（15.4）	1（7.7）	3（23.1）	5（38.5）	1（7.7）	1（7.7）	0
N-sACE	115	4（3.5）	10（8.7）	12（10.4）	23（20.0）	7（6.1）[a]	3（2.6）	4（4.3）	0
H-SACE	68	0	5（7.4）	4（5.9）	4（5.9）	3（4.4）[a]	2（2.9）	2（2.9）	3（4.4）[b]
χ^2 值		—	—	—	—	—	—	—	—
P 值		0.468	0.512	0.655	0.774	0.002	0.471	0.578	0.076

注：[a] 表示与 L-sACE 组相比 P<0.05；[b] 表示与 N-sACE 组相比 P<0.05；—表示采用 Fisher's 确切概率法。



注：A浸润肺野数与sACE的相关性、B浸润肺野数与sIL-2R的相关性、C为$PaCO_2$与sACE的相关性、D为$PaCO_2$与sIL-2R的相关性，M为男性，F为女性。

图3 男性、女性患者的sACE、sIL-2R与肺部浸润肺野数、动脉血气分析指标的相关性

Figure 3 The correlation of sACE，sIL-2R with fields of lung lesion and arterial blood gas analysis in male and female patients

肉芽肿的形成，阻塞支气管、细支气管和静脉周围的气流，使肺泡腔缩小，影响气体交换，导致肺功能下降[17]。在sACE低于正常值范围的患者中，男性患者主动脉下淋巴结肿大的比例高于女性患者。这一性别差异提示，sACE可能在男性患者中更能反映淋巴结肿大的情况，与以往研究结果一致，sACE活性与肺门、纵隔淋巴结肿大相关[18]，原因可能是男性患者对sACE水平的变化更加敏感，导致淋巴结肿大比例较高。

3.2 sACE和sIL-2R与肺外器官受累的关系

本研究未发现II期结节病患者肺外器官受累与sIL-2R水平、sACE活性升高有显著性相关。这与Ying Zhou团队的发现不同[9]，他们的研究显示，sACE活性是多器官受累的独立影响因素，肺外淋巴结、皮肤、脾脏受累伴钙代谢异常的患者sACE水平升高；sIL-2R水平在胸外淋巴结、脾脏多器官受累及钙代谢异常的病例中普遍升高。另一研究也表明，sACE活性显示了整体肉芽肿负荷[19]，而不仅是孤立的肺部受累[20]。结果相悖的原因可能是本研究样本较小，且主要集中在早期结节病患者，肺外受累情况尚不显著。此外，本院作为肺部疾病专科医院，对结节病肺外累及部位的临床检测和医生判断可能不全面，从而影响结果分析的可靠性。

3.3 sACE和sIL-2R的相关性分析及性别特异性

本研究结果提示，sACE活性和sIL-2R水平在男性和女性患者中均与肺部浸润范围呈正相关。这与已有的循证医学证据相符，肯定了sACE和sIL-2R在结节病诊断和预后判断中的价值[9，21]。然而，sACE和sIL-2R在肺功能指标上的表现存在性别差异。sACE活性主要与男性患者肺功能指标FEV_1% pred、D_{LCO}% pred、TLC% pred、$FEV_1 \times 30$% pred、MEF 50% pred呈负相关，提示sACE活性增加与男性患者肺功能下降相关。与相关研究一致，sACE活性高的患者通常表现为更严重的HRCT影像及更差的肺功能[22]。原因可能是sACE水平高反映了更高的肉芽肿负荷，导致肺功能损伤更严重。相反，sIL-2R主要与女性患者PEF% pred、MEF50% pred呈负相关，提示sIL-2R水平升高与女性患者肺功能下降相关。与相关研究结果一致，sIL-2R水平升高反映了结节病的活动性，并与肺功能损伤相关[23-24]。原因可能是sIL-2R在女性患者中更能反映T细胞活性，

注：* 表示相关性 $P<0.05$，黑色 * 表示 $r_s>0.2$ 或 <-0.2；白色 * 表示 $r_s<0.2$ 或 >-0.2。

图 4 男性、女性及总体患者 sACE，sIL-2R 与肺部浸润及主要 PFTs 的相关性热图

Figure 4 Heat map of the correlation between sACE，sIL-2R and lung lesions and main PFTs parameters in male female patients and in total patients

导致肺功能指标下降更明显。

本研究结果表明，sACE 和 sIL-2R 是初步评估 II 期结节病患者病情的重要指标，且存在性别特异性。研究结果为 sACE 和 sIL-2R 作为结节病病情预测和监测的潜在生物标志物提供了新的证据支持，并强调了在疾病管理过程中考虑性别差异的重要性。这为结节病的诊断和治疗提供了新的视角。

然而，本研究也存在局限性，包括样本量较小和未全面评估肺外器官受累。因此，未来研究应结合更多多因素分析，并在不同性别群体中进行深入比较，以全面理解结节病的病理机制和进展特征。通过这样的研究，我们可以进一步确认 sACE 和 sIL-2R 在结节病管理中的作用，并优化针对性别差异的诊疗策略，提高患者的临床结局。

致谢：感谢上海市肺科医院和贵州医科大学公共卫生学院环境污染与疾病控制教育部重点实验室的科研和医务人员对我们的研究提供的帮助。

作者贡献：冯永红、黄劲进行文章的构思与设计与可行性分析王殊琪、吴韵琳进行临床数据的搜集和肺功能数据的判定，马俊、陈娴秋对影像学资料进行判读。王殊琪、吴韵琳、陈娴秋、陈凤芳、李秋红进行统计学处理，结果的分析与解释，撰写论文；冯永红进行论文的修订及文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

冯永红：https://orcid.org/0000-0002-7662-275X

参考文献

[1] SPAGNOLO P，ROSSI G，TRISOLINI R，et al. Pulmonary sarcoidosis［J］. Lancet Resp Med，2018，6（5）：389-402. http://10.1016/s2213-2600（18）30064-x.

[2] SCADDING J G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation［J］. Br Med J，1961，2（5261）：1165-72.http://10.1136/bmj.2.5261.1165.

[3] OZAWA Y，YAMAMOTO H，YASUO M，et al. A comparison of the features of fluorine-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）between IgG4-related disease with bilateral hilar lymphadenopathy and sarcoidosis［J］. Nagoya J Med Sci，2020，82（1）：101-11.http://10.18999/nagjms.82.1.101.

[4] THILLAI M，ATKINS C P，CRAWSHAW A，et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis［J］. Thorax，2021，76（1）：4-20.http://10.1136/thoraxjnl-2019-214348.

[5] PIETINALHO A，TUKIAINEN P，HAAHTELA T，et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function［J］. Chest，2002，121（1）：24-31.http://10.1378/chest.121.1.24.

[6] BAUGHMAN R P，PLOYSONGSANG Y，ROBERTS R D，et al. Effects of sarcoid and steroids on angiotensin-converting enzyme［J］. Am Rev Respir Dis，1983，128（4）：631-3.http://10.1164/arrd.1983.128.4.631.

[7] WANG W，MA Y，ZHANG Y，et al. Diagnostic and Staging Value of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis［J］. Comput Math Methods Med，2022，2022：4657502. http://10.1155/2022/4657502.

[8] AINSLIE G M，BENATAR S R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis：sensitivity and specificity in diagnosis：correlations with disease activity，duration，extra-thoracic involvement，radiographic type and therapy［J］. Q J Med，1985，55（218）：253-270.

[9] ZHOU Y，CHEN X，ZHAO M，et al. SACE and IL-2R as serum biomarkers for evaluation of multi-organ involvement and prognosis of sarcoidosis［J］. Respir Res，2023，24（1）：219.http://10.1186/s12931-023-02524-0.

[10] SCHIMMELPENNINK M C，QUANJEL M，VORSELAARS A，et al. Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis［J］. Expert Rev Respir Med，2020，14（7）：749-56.http://10.1080/17476348.2020.1751614.

[11] SHARP M，PSOTER K J，BALASUBRAMANIAN A，et al. Heterogeneity of Lung Function Phenotypes in Sarcoidosis：Role of Race and Sex Differences［J］. Ann Am Thorac Soc，2023，20（1）：30-7.http://10.1513/AnnalsATS.202204-328OC.

注：A 为 FEV_1 % pred，B 为 TLC% pred，C 为 $FEV_1 \times 30$% pred，D 为 MEF50% pred，E 为 D_{LCO}% pred，与 sACE 的相关性；F 为 $FEV_1 \times 30$% pred，G 为 FEV_1/FVC% pred，H 为 MEF50% pred，I 为 MEF50% pred，E 为 PEF% pred，与 sIL-2R 的相关性。

图 5 sACE 或 sIL-2R 与 PFTs 指标的相关性

Figure 5 Correlation between sACE or sIL-2R and PFTs indicators

[12] SIMONEN P，LEHTONEN J，KUPARI M. P1807Manifestations and outcome of cardiac sarcoidosis - does gender matter?［J］. European Heart Journal，2019，40（Supplement_1）. http://10.1093/eurheartj/ehz748.0559.

[13] HUNNINGHAKE G W，COSTABEL U，ANDO M，et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders［J］. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis，1999，16（2）：149-173.

[14] ADARVE CASTRO A，DÍAZ ANTONIO T，CUARTERO MARTÍNEZ E，et al. Usefulness of chest X-rays for evaluating prognosis in patients with COVID-19［J］. Radiologia（Engl Ed），2021，63（6）：476-83.http://10.1016/j.rxeng.2021.05.001.

[15] LUNDKVIST A，KULLBERG S，ARKEMA E V，et al. Differences in disease presentation between men and women with sarcoidosis：A cohort study［J］. Respir Med，2022，191：106688.http://10.1016/j.rmed.2021.106688.

[16] STUDDY P R，BIRD R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis--its value in present clinical practice［J］. Ann Clin Biochem，1989，26（Pt 1）：13-8.http://10.1177/000456328902600102.

[17] ROSSI G，CAVAZZA A，COLBY T V. Pathology of Sarcoidosis［J］. Clin Rev Allergy Immunol，2015，49（1）：36-44. http://10.1007/s12016-015-8479-6.

[18] SPAGNOLO P，ROSSI G，TRISOLINI R，et al. Pulmonary sarcoidosis［J］. Lancet Respir Med，2018，6（5）：389-402. http://10.1016/s2213-2600（18）30064-x.

[19] ROSEN Y. Pathology of sarcoidosis［J］. Semin Respir Crit Care Med，2007，28（1）：36-52.http://10.1055/s-2007-970332.

[20] KLECH H，KOHN H，KUMMER F，et al. Assessment of activity in Sarcoidosis. Sensitivity and specificity of 67Gallium scintigraphy，serum ACE levels，chest roentgenography，and blood lymphocyte subpopulations［J］. Chest，1982，82（6）：732-8.http://10.1378/chest.82.6.732.

[21] HU X，ZOU L，WANG S，et al. Performance of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Diagnosing Sarcoidosis and Predicting the Active Status of Sarcoidosis：A Meta-Analysis［J］. Biomolecules，2022，12（10）.http://10.3390/biom12101400.

[22] DUAN J，XU Y，ZHU H，et al. Relationship between CT activity score with lung function and the serum angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis on chest HRCT［J］. Medicine（Baltimore），2018，97（36）：e12205.http://10.1097/md.0000000000012205.

[23] KEICHO N，KITAMURA K，TAKAKU F，et al. Serum concentration of soluble interleukin-2 receptor as a sensitive



parameter of disease activity in sarcoidosis［J］. Chest，1990，98（5）：1125-9. http://10.1378/chest.98.5.1125.
［24］SU R，NGUYEN M L，AGARWAL M R，et al. Interferon-inducible chemokines reflect severity and progression in sarcoidosis［J］. Respir Res，2013，14（1）：121. http://10.1186/1465-9921-14-121.

（收稿日期：2024-03-15；修回日期：2024-09-05）
（本文编辑：崔莎）